

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

DISSERTAÇÃO | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

# Inovações na Abordagem Farmacológica da Insuficiência Cardíaca

---

Alterações no tratamento farmacológico das guidelines  
de 2012 da European Society of Cardiology

**Luís Pinheiro Albuquerque**

**Orientadora: Dr<sup>a</sup> Filomena Oliveira**

2012/2013

## Estudante

---

**Nome Completo:** Luís Pinheiro Albuquerque

**Nº de aluno:** 071001148

**Correio Electrónico:** luis\_albuquerque87@hotmail.com

**Afiliação:** Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

**Morada:** Rua Jorge Viterbo Ferreira, 228, 4050-313, Porto, Portugal

## Orientadora

---

**Nome Completo:** Drª Filomena da Assunção Gomes Oliveira

**Grau académico:** Licenciada em Medicina

**Título profissional:** Assistente Hospitalar Graduado de Cardiologia

## Agradecimentos

---

À Dr<sup>a</sup> Filomena Oliveira, pela orientação fundamental desta dissertação e por tudo o que me ensinou.

Aos meus pais, pelo incansável apoio que me dão todos os dias, mas em especial, pelo apoio e força que me deram para entrar em medicina.

À Maria, por toda a ajuda e pelas sugestões nesta dissertação, mas sobretudo pelo apoio e motivação que me deu durante todo o curso.

Ao Dr. Aníbal Albuquerque, meu tio, uma das minhas inspirações na medicina, pelos conselhos e dicas inestimáveis.

À memória do meu avô, Albino Pinheiro, que não pôde ver-me formado.

## RESUMO

A insuficiência cardíaca é uma das doenças mais prevalentes no mundo, em particular nos países desenvolvidos e com incidência crescente nos países em desenvolvimento. É uma patologia com agravamento progressivo caracterizada por episódios de descompensação que resultam em hospitalizações frequentes, perda significativa de qualidade de vida, perda de capacidade funcional e morte prematura.

As *guidelines* fornecem ao médico informações baseadas na evidência orientando a abordagem do paciente, de modo a que sejam prestados, aos doentes, os melhores cuidados de saúde possíveis.

O tratamento da insuficiência cardíaca tem sido auxiliado pelas *guidelines* da *European Society of Cardiology* desde 1997<sup>(1)</sup>. Em 2012, foi publicada a versão mais recente, revelando diversas modificações importantes, nomeadamente ao nível das indicações dos antagonistas dos receptores mineralocorticóides e da ivabradina<sup>(2)</sup>. Nesta revisão bibliográfica são abordados os estudos e ensaios que motivaram essas alterações, nomeadamente os estudos RALES<sup>(3)</sup>, EPHESUS<sup>(4)</sup> e EMPHASIS-HF<sup>(5)</sup>, relativos aos antagonistas dos receptores mineralocorticóides; e o BEAUTIFUL<sup>(6)</sup> e SHIFT<sup>(7)</sup>, referentes à ivabradina.

Actualmente, os antagonistas dos receptores mineralocorticóides estão recomendados em todos os doentes com classificação da *New York Heart Association* II-IV e fracção de ejeção ventricular esquerda  $\leq 35\%$ , que se mantenham sintomáticos, apesar da presença de um diurético, um inibidor da enzima conversora da angiotensina e um  $\beta$ -bloqueador<sup>(2)</sup>.

A ivabradina foi contemplada, pela primeira vez, na versão de 2012 das *guidelines* e deve ser considerada em pacientes com classificação da *New York Heart Association* II a IV e fracção de ejeção ventricular esquerda  $\leq 35\%$ , ritmo sinusal e frequência cardíaca  $\geq 70$  batimentos por minuto, sintomáticos apesar de tratamento com um inibidor da enzima conversora da angiotensina, um  $\beta$ -bloqueador e um antagonista dos receptores mineralocorticóides; e pode ser considerada, como alternativa aos  $\beta$ -bloqueadores em pacientes intolerantes, com fracção de ejeção ventricular esquerda  $\leq 35\%$ , ritmo sinusal e frequência cardíaca  $\geq 70$  batimentos por minuto<sup>(2)</sup>.

## ABSTRACT

Heart failure is one of the most common illnesses in the world, especially in the developed countries and with increasing incidence in the developing countries. It's a disease known for gradual worsening and acute episodes that lead to frequent hospitalizations, significant loss of quality of life, loss of functional abilities and premature death.

Guidelines provide physicians with evidence-based data, in order to guide the approach to the patient and offer the best health-care possible.

Treatment of heart failure has been aided by the European Society of Cardiology guidelines since 1997. The most recent version was published in 2012 and revealed important changes, particularly to the indications of mineralocorticoid receptor antagonists and ivabradine<sup>(2)</sup>. This review approaches the trials and essays that led to the alterations of the pharmacological treatment of chronic heart failure, namely RALES<sup>(3)</sup>, EPHESUS<sup>(4)</sup> and EMPHASIS-HF<sup>(5)</sup>, concerning mineralocorticoid receptor antagonists; and BEAUTIFUL<sup>(6)</sup> e SHIFT<sup>(7)</sup>, regarding ivabradine.

Presently, mineralocorticoid receptor antagonists are recommended in all patients with New York Heart Association classes II-IV and left ventricle ejection fraction  $\leq 35\%$  that remain symptomatic, despite presence of a diuretic, an angiotensin converting enzyme inhibitor and a  $\beta$ -blocker<sup>(2)</sup>.

Ivabradine has been introduced, for the first time, in the guidelines' 2012 version and should be considered in patients with New York Heart Association classes II-IV and left ventricle ejection fraction  $\leq 35\%$ , sinus rhythm and heart rate  $\geq 70$  beats per minute, that remain symptomatic despite treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor, a  $\beta$ -blocker and a mineralocorticoid receptor antagonist; and can be considered, as an alternative to  $\beta$ -blockers, in patients who are intolerant, with left ventricle ejection fraction  $\leq 35\%$ , sinus rhythm and heart rate  $\geq 70$  beats per minute,

## Palavras-Chave

---

Insuficiência cardíaca, *guidelines*, antagonistas dos receptores mineralocorticóides, ivabradina, European Society of Cardiology

## Lista de Abreviaturas

---

- **AIT**: Acidente Isquémico Transitório;
- **ARA's**: Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II;
- **ARM's**: Antagonistas dos Receptores Mineralocorticóides;
- **AVC**: Acidente Vascular Cerebral;
- **bpm**: batimentos por minuto;
- **EAM**: Enfarte Agudo do Miocárdio;
- **ECA**: Enzima Conversora da Angiotensina;
- **ESC**: European Society of Cardiology;
- **FEVE**: Fracção de Ejecção do Ventrículo Esquerdo ;
- **IC**: Insuficiência Cardíaca;
- **ICA**: Insuficiência Cardíaca Aguda;
- **ICC**: Insuficiência Cardíaca Crónica;
- **IC-FEP**: Insuficiência Cardíaca com a Fracção de Ejecção Preservada;
- **IC-FER**: Insuficiência Cardíaca com a Fracção de Ejecção Reduzida;
- **IECA's**: Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina;
- **NNT**: Number Needed to Treat;
- **Nó SA**: Nó Sino-Auricular;
- **NYHA**: New York Heart Association;
- **SRAA**: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona;
- **TA**: Tensão Arterial;
- **TFG**: Taxa de Filtração Glomerular;

## Nota:

---

Esta tese de mestrado não foi escrita ao abrigo do novo acordo ortográfico da Língua Portuguesa.

# ÍNDICE

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<i>A Insuficiência Cardíaca .....</i>	<i>7</i>
<i>Dados Epidemiológicos da Insuficiência Cardíaca .....</i>	<i>9</i>
<i>As Guidelines.....</i>	<i>10</i>
<i>A Evolução das Guidelines: .....</i>	<i>11</i>
<b>PRINCIPAIS ALTERAÇÕES NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO.....</b>	<b>12</b>
1) EXPANSÃO DAS INDICAÇÕES DOS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES MINERALOCORTICÓIDES .....	12
<i>Antagonistas dos Receptores Mineralocorticóides (ARM's) .....</i>	<i>12</i>
<i>Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II.....</i>	<i>17</i>
2) INTRODUÇÃO DO INIBIDOR DO NÓ SA, IVABRADINA .....	23
<i>Ivabradina .....</i>	<i>23</i>
<b>POSSÍVEIS ALTERAÇÕES FUTURAS.....</b>	<b>26</b>
<i>β-bloqueadores.....</i>	<i>26</i>
<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>27</b>
<b>REFERÊNCIAS: .....</b>	<b>28</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>37</b>
ESTUDOS.....	37
<i>RALES: "The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure" <sup>(3)</sup> .....</i>	<i>37</i>
<i>EPHESUS: "Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction" <sup>(4)</sup> .....</i>	<i>40</i>
<i>EMPHASIS-HF: "Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms" <sup>(5)</sup> .....</i>	<i>43</i>
<i>BEAUTIFUL: "Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction" <sup>(6)</sup> .....</i>	<i>45</i>
<i>SHIFT: "Ivabradine and outcomes in chronic heart failure" <sup>(7)</sup> .....</i>	<i>49</i>
FIGURAS E TABELAS .....	53

## INTRODUÇÃO

### A Insuficiência Cardíaca

A Insuficiência Cardíaca (IC) pode ser definida como uma anomalia da estrutura ou função cardíacas, que levam à falência do coração em fornecer oxigénio suficiente para o metabolismo tecidual, traduzindo-se num conjunto de sinais e sintomas típicos. É uma patologia com agravamento progressivo, associada a episódios de descompensação, resultando em hospitalizações frequentes, perda significativa de qualidade de vida, perda de capacidade funcional e morte prematura, geralmente devido a falência da bomba cardíaca ou a arritmias ventriculares<sup>(2)</sup>.

Existem várias etiologias de IC e muitas podem apresentar-se sobrepostas, mas a mais frequente, responsável por pelo menos dois terços dos casos, é a doença cardíaca isquémica. Outras etiologias incluem a hipertensão arterial, cardiomiopatias, doença valvular, doença pericárdica, doenças cardíacas congénitas, arritmias, estados de *output* elevado (por exemplo, anemia, sepsis, tireotoxicose), estados de hipervolemia (por exemplo, insuficiência renal ou iatrogénica), infecções virais, doenças autoimunes, doenças genéticas e idiopática<sup>(2)</sup>.

Segundo as *guidelines* da *European Society of Cardiology* (ESC) de 2012, para a abordagem da IC<sup>(2)</sup>, o seu diagnóstico requer a presença de sintomas típicos (dispneia de esforço, ortopneia, dispneia paroxística nocturna, edema periférico), sinais típicos (elevação da pressão venosa jugular, reflexo hepatojugular, terceiro som cardíaco, *ictus cordis* deslocado lateralmente, crepitações pulmonares) e evidência imagiológica de disfunção cardíaca. Após a avaliação clínica deve-se proceder à avaliação da Fracção de Ejecção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) (por técnica imagiológica, geralmente a ecocardiografia). Se o paciente apresentar uma FEVE reduzida, a sua doença deve ser classificada como Insuficiência Cardíaca com Fracção de Ejecção Reduzida (IC-FER); se apresentar uma FEVE normal, ou apenas ligeiramente reduzida e/ou disfunção diastólica, sem dilatação do ventrículo esquerdo ou doença estrutural cardíaca relevante, deve ser classificada como Insuficiência Cardíaca com a Fracção de Ejecção Preservada (IC-FEP). A maioria dos estudos considera a FEVE reduzida com valores inferiores ou iguais a 35-40%, e preservada com valores superiores a 50%. Os valores intermédios, entre 35-40 a 50%, não se encontram bem definidos, quanto à sua classificação.



Os objectivos do tratamento da IC são aliviar os sintomas e os sinais, evitar as hospitalizações e prolongar a sobrevida<sup>(2)</sup>.

As classes de fármacos, com benefícios demonstrados e aprovados para o tratamento de todos os pacientes com IC-FER são os diuréticos, os Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA's), os  $\beta$ -bloqueadores, os Antagonistas dos Receptores Mineralocorticóides (ARM's), os Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARA's), a ivabradina e os digitálicos glicosídeos. Outros fármacos como a combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida e os ácidos gordos poli-insaturados apenas mostraram benefícios em subgrupos específicos. As estatinas e os anticoagulantes orais, não demonstraram vantagens no tratamento da IC isolada, não sendo recomendados para o seu tratamento<sup>(2)</sup>. Os efeitos dos inibidores directos da renina (alisquireno) estão actualmente a ser investigados, como adição ou alternativa aos IECA's, no ensaio ATMOSPHERE<sup>(8)</sup>, mas um estudo semelhante recente, o ASTRONAUT<sup>(9)</sup>, de 2013, mostrou que a adição de alisquireno ao tratamento padrão de pacientes com IC e FEVE $\leq$ 40%, não reduziu a mortalidade cardiovascular, nem as hospitalizações por IC, em relação ao grupo placebo. Deste modo, os inibidores directos da renina, actualmente, não estão recomendados para o tratamento da IC<sup>(2)</sup>.

Tratamentos contra-indicados na IC-FER são as tiazolidinedionas, a maioria dos Antagonistas dos Canais de Cálcio (ACC) (excepto a amlodipina e a felodipina), os Anti-Inflamatórios Não-Esteróides (AINE's), os inibidores da COX-2 e a adição de um ARA, ou um Inibidor directo da Renina, à terapêutica com um IECA e um ARM, pelo risco de hipercalémia severa<sup>(2)</sup>.

No caso da IC-FEP, as classes de fármacos utilizadas são as mesmas que na IC-FER, no entanto nenhum dos estudos [CHARM-Preserved<sup>(10)</sup>, PEP-CHF<sup>(11)</sup> e "*Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction*"<sup>(12)</sup>], que se propuseram a estudar esta entidade, mostrou eficácia na redução da mortalidade ou da morbilidade destes pacientes. Os fármacos contra-indicados para a IC-FER, também se encontram contra-indicados na IC-FEP, à excepção dos ACC<sup>(2)</sup>, que mostraram ser capazes de melhorar os sintomas e a capacidade de exercício<sup>(13, 14)</sup>.

## Dados Epidemiológicos da Insuficiência Cardíaca

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte nos países desenvolvidos e, apesar da sua mortalidade ter diminuído, todos os anos são responsáveis por mais de 4 milhões de mortes, representando cerca de 47% de todas as mortes na Europa. As doenças cardiovasculares na Europa estão associadas a um custo estimado de 196 mil milhões de Euros por ano, em que 54% representam custos associados à saúde e 24% à perda da produtividade<sup>(15)</sup>.

A IC é uma das doenças mais prevalentes da actualidade, em particular nos países desenvolvidos e com incidência crescente nos países em desenvolvimento. Aproximadamente 2% da população adulta mundial é afectada por esta patologia, sendo a sua prevalência superior a 6-10% em adultos com idade  $\geq 65$  anos<sup>(15)</sup>. Antes da década de 1990, a taxa de mortalidade, ao fim de 5 anos do diagnóstico de IC, era de 60-70%<sup>(16-18)</sup>.

### *Portugal e o estudo EPICA: “EPidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem”<sup>(19)</sup>*

Os dados epidemiológicos mais recentes de Portugal datam de 1998 e foram analisados pelo estudo EPICA<sup>(19)</sup>, onde a prevalência estimada na população, acima dos 25 anos, era de 4,36%, aumentava com a idade e atingia o pico de 16,14% na população acima dos 80 anos, não se verificando diferenças significativas entre sexos.

Este estudo classificou 6 subtipos de IC: [1] IC devido a doença valvular; [2] IC devido a doença pericárdica; [3] IC direita, definida como dilatação do ventrículo direito; [4] IC multifactorial; [5] IC com disfunção sistólica, definida por uma fracção de encurtamento do ventrículo esquerdo  $\leq 28\%$ , discinésia severa do ventrículo esquerdo ou dilatação do ventrículo esquerdo; e [6] IC com função sistólica preservada, definida por uma fracção de encurtamento do ventrículo esquerdo  $>28\%$ .

Das condições avaliadas pelo estudo, a predominante era a IC com função sistólica preservada, representando 40% dos casos, com 30% correspondendo a IC com disfunção sistólica, 16% a doença valvular, 11% a IC direita, 2% eram multifactoriais e 1% devido a doença pericárdica. No sexo masculino, a IC com disfunção sistólica era responsável pela maior parte dos casos (1,91%, da população global), enquanto no sexo feminino predominava a IC com função sistólica preservada (2,42%, da população global).

Quanto à gravidade, 35,4% apresentava NYHA classe I, 29,9% classe II, 23,5% classe III, 4,9% classe IV e 6,2% não foram classificados.

## As Guidelines

A publicação de *guidelines*, como o próprio nome indica, tem como objectivo guiar o médico na abordagem clínica de modo a garantir que este adopte a melhor estratégia. A sua compilação é baseada em inúmeros artigos e estudos realizados por diversos especialistas de diferentes países, a nível mundial, de modo a que os protocolos estabelecidos sejam uniformizados e tenham uma base científica devidamente fundamentada. No entanto, a decisão final do médico deve ser sempre individualizada, uma vez que todos os doentes são únicos.

As *guidelines* da ESC de 2012<sup>(2)</sup>, para a abordagem da IC revelaram alterações significativas em relação às de 2008<sup>(20)</sup>, entre as quais:

1. Expansão das indicações dos ARM's, em detrimento dos ARA's;
2. Introdução do inibidor do nó Sino-Auricular (SA), ivabradina;
3. Expansão das indicações da terapia de ressincronização cardíaca;
4. Novas orientações/informações sobre a importância da terapia de revascularização na IC;
5. Reconhecimento do uso crescente dos dispositivos de assistência ventricular;
6. A emergência das intervenções valvulares por via percutânea.

Nesta Revisão são abordadas as alterações do tratamento farmacológico, ou seja, os pontos 1 e 2.

Foram várias as publicações posteriores a 2008, que sustentaram as alterações supracitadas. Destas, foram fundamentais as contribuições de estudos como o “*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*” (EMPHASIS-HF)<sup>(5)</sup>, de 2011, que motivou uma maior abrangência do tratamento com ARM's, e os dois estudos que permitiram a introdução da ivabradina: o BEAUTIFUL<sup>(6)</sup> “*Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction*”, de 2008 e o SHIFT<sup>(7)</sup>, “*Systolic Heart Failure Treatment With I<sub>f</sub> Inhibitor Ivabradine Trial*”, de 2010.

A publicação de novas *guidelines* é prova de que a Medicina é uma ciência dinâmica, que tem sempre margem para evolução e demonstra a importância da investigação continua em busca do melhor tratamento. Deste modo, quanto melhor for

a eficácia do tratamento da IC, menores serão os episódios de agudização, reduzindo-se o número de hospitalizações e consequentemente os custos inerentes, permitindo uma melhoria na sobrevida e qualidade de vida dos doentes.

## A Evolução das Guidelines:

---

As primeiras *guidelines*, relativas à IC Crónica, publicadas pela ESC, foram redigidas em duas partes, com dois anos de intervalo: em 1995, foi publicada a secção onde se descrevia os métodos de diagnóstico<sup>(21)</sup> e em 1997, a secção com o tratamento<sup>(1)</sup>. Estas *guidelines* foram apresentadas numa altura em que não existiam estudos descritivos da epidemiologia da IC na Europa, sendo a sua prevalência maioritariamente especulativa. Os ARA's ainda não eram contemplados e muitas das indicações dos fármacos recomendados viriam a sofrer alterações significativas.

Em 2001, foram redigidas novas *guidelines*, onde a prevalência europeia da IC era apoiada por estudos, no entanto ainda se desconhecia a distribuição dos diferentes padrões de apresentação e das etiologias entre os países da Europa. O conceito de Nível de Evidência foi introduzido e os ARA's foram reconhecidos no tratamento<sup>(22)</sup>.

Em 2005, foram publicadas *guidelines* separadas para a IC aguda<sup>(23)</sup> e crónica<sup>(24)</sup>. Foi introduzido o conceito de Classe de Recomendação e utilizado juntamente com o Nível de Evidência.

Em 2008, novas *guidelines*<sup>(20)</sup> são apresentadas onde a epidemiologia da IC se encontra bem descrita.

As mais recentes *guidelines* foram publicadas em 2012<sup>(2)</sup>. Estas sofreram alterações ao nível da sua estrutura e listam alterações significativas na abordagem da IC.

## PRINCIPAIS ALTERAÇÕES NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

As principais alterações, no tratamento farmacológico da IC, das *guidelines* de 2012<sup>(2)</sup> englobam os ARM's, os ARA's e a ivabradina (ver Anexos, Figura 1).

### 1) EXPANSÃO DAS INDICAÇÕES DOS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES MINERALOCORTICÓIDES

Os diversos estudos realizados ao longo dos anos, demonstraram superioridade dos ARM's, em relação aos ARA's, quando adicionados ao tratamento padrão (IECA+ $\beta$ -bloqueador) quer da IC (ver Anexos, Tabela 1), quer da disfunção ventricular esquerda pós-Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) (ver Anexos, Tabela 2). A consistência destes resultados levou, ultimamente, à preferência dos ARM's, em detrimento dos ARA's, como fármaco de escolha dos pacientes com IC e FEVE $\leq$ 40%, sintomática, apesar de tratamento concomitante com IECA e  $\beta$ -bloqueador<sup>(2)</sup>.

#### Antagonistas dos Receptores Mineralocorticóides (ARM's)

A principal molécula estimuladora destes receptores é a aldosterona, uma hormona que faz parte do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), sintetizada na zona glomerulosa da supra-renal e libertada sob estimulação da angiotensina II<sup>(25)</sup>, sendo, naturalmente, o principal alvo de investigação desta classe de agentes.

Durante os 30 anos que se seguiram à sua descoberta, acreditou-se que a aldosterona apenas actuava nas células principais renais, regulando a absorção de sódio e água e excreção de potássio<sup>(26)</sup>. No entanto, os vários estudos efectuados ao longo dos anos provaram que os receptores estão presentes noutros tecidos, nomeadamente no miocárdio. Assim, a estimulação dos receptores pela aldosterona leva a depleção de magnésio e potássio, activação simpática, inibição parassimpática, fibrose miocárdica e vascular, disfunção barorreceptora lesão vascular directa, e inibição da recaptção de norepinefrina pelo miocárdio<sup>(27-31)</sup>. A acção destes efeitos vai ser exacerbada na IC, uma vez que a expressão dos receptores mineralocorticóides encontra-se aumentada nesta patologia<sup>(32, 33)</sup>. Todos estes efeitos vão contribuir para o desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda e génese de IC.

### Mecanismos de Acção:

Os ARM's actuam bloqueando directamente os receptores mineralocorticóides, impedindo que estes sejam activados pela aldosterona e bloqueando os efeitos supracitados.

Os mecanismos, através dos quais os ARM's conferem protecção miocárdica na IC não são inteiramente compreendidos. No entanto, provou-se que o bloqueio dos receptores da aldosterona previne o remodelamento ventricular e a deposição de colagénio<sup>(34)</sup>, aumenta a taxa de recaptção de noradrenalina<sup>(27)</sup> e reduz as variações da frequência cardíaca<sup>(35)</sup>, diminui o stress oxidativo, melhora a disfunção endotelial<sup>(36, 37)</sup>, diminui a agregação plaquetária<sup>(36)</sup> e reduz a activação metaloproteinases da matriz e o remodelamento ventricular<sup>(38)</sup>. Adicionalmente, demonstrou-se que a eplerenona diminui a inflamação vascular coronária e o risco subsequente de fibrose intersticial<sup>(39, 40)</sup>.

### OS ESTUDOS E AS GUIDELINES

Os principais estudos (ver Anexos) que comprovaram o benefício dos ARM's no tratamento da IC foram, o RALES<sup>(3)</sup>, o EPHESUS<sup>(4)</sup> e o EMPHASIS-HF<sup>(5)</sup>.

Até à publicação do estudo RALES (*"The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure"*)<sup>(3)</sup> (ver Anexos), em 1999, assumia-se que os IECA's, ao suprimirem o SRAA, inibiam a formação de aldosterona<sup>(3)</sup> e os ARM's eram considerados relativamente contra-indicados quando já se encontrava um IECA presente, devido ao risco de hipercalémia<sup>(41, 42)</sup>. Deste modo, nas *guidelines* da ESC para o tratamento da IC de 1997, o papel dos ARM's estava reduzido ao seu efeito de diuréticos poupadores de potássio e o seu uso não era recomendado quando já estava presente um IECA, a menos que uma hipocalémia estivesse presente<sup>(1)</sup>. No entanto, havia evidência crescente que a inibição do SRAA obtido com os IECA's era apenas transitória<sup>(43, 44)</sup>, sobretudo com o tratamento com doses baixas e a longo termo<sup>(45)</sup>, e que as produções miocárdica<sup>(46)</sup> e não-dependente da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA)<sup>(47)</sup> persistiam.

O objectivo do estudo RALES<sup>(3)</sup>, era avaliar o efeito dos ARM's, em particular da espironolactona, na morbilidade e mortalidade de pacientes com IC severa. Este estudo englobou 1663 pacientes com IC, com classificação da *New York Heart Association* (NYHA) III ou IV e FEVE ≤ 35%, cuja terapêutica englobasse, pelo menos, um IECA e um diurético de ansa. O estudo foi interrompido prematuramente, aos 24 meses, uma vez que os benefícios já eram evidentes. A adição de espironolactona ao

tratamento destes pacientes demonstrou reduções significativas do risco de morte por qualquer causa, risco de morte e de hospitalização por causas cardíacas e melhoria sintomática segundo a classificação NYHA. Este estudo mostrou também uma incidência significativa de ginecomastia, consequência da não-selectividade da espironolactona e da sua acção tanto nos receptores mineralocorticóides, como nos receptores androgénicos. Cientes deste problema, os autores do estudo sugerem o uso alternativo da eplerenona, um bloqueador selectivo dos receptores da aldosterona.

Com a publicação do estudo RALES<sup>(3)</sup>, provou-se que a espironolactona reduzia a morbilidade e a mortalidade de doentes com IC severa (NYHA III-IV) e as *guidelines* de 2001<sup>(22)</sup> reconheceram o valor dos ARM's, atribuindo-lhes uma categoria separada dos diuréticos, recomendando a sua aplicação em:

- Doentes com IC NYHA III-IV, que se mantivessem sintomáticos, apesar da presença de um IECA e um diurético, para reduzir a mortalidade e morbilidade (Nível de Evidência B)<sup>(22)</sup>.

Em 2003, foi publicado o estudo EPHESUS (*"Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction"*)<sup>(4)</sup> (ver Anexos). Este artigo propôs-se a estudar a mortalidade e morbilidade em pacientes que desenvolveram IC após um EAM. Neste estudo foi tido em conta a elevada incidência de ginecomastia com a utilização de espironolactona, tendo-se optado pela utilização da eplerenona. Englobou-se um total de 6642 doentes, com 3 a 14 dias pós-EAM, FEVE ≤ 40% e IC documentada. A terapêutica médica podia incluir IECA's, ARA's, diuréticos,  $\beta$ -bloqueadores e a *standard* pós-EAM. Foram registadas reduções significativas na mortalidade por qualquer causa, morte e hospitalização por causas cardiovasculares e morte súbita por causas cardíacas. Estes resultados mostraram que a adição de eplerenona ao tratamento padrão de pacientes com disfunção ventricular, após EAM, produz benefícios adicionais, reduzindo a morbilidade e a mortalidade, reforçando os efeitos benéficos demonstrados pelo RALES<sup>(3)</sup>.

Em 2005, as *guidelines*<sup>(24)</sup> adicionavam os  $\beta$ -bloqueadores ao tratamento da IC moderada a severa (NYHA II a IV) [COPERNICUS<sup>(48)</sup>] e as indicações para o uso de ARM's passaram a incluir:

- Doentes sintomáticos, com IC NYHA III-IV, em adição a um IECA ou um ARA, um diurético e um  $\beta$ -bloqueador, para melhorar a sobrevida e



reduzir a morbidade (Classe de Recomendação I, Nível de Evidência B);

- Adição de ARM ao tratamento com IECA e  $\beta$ -bloqueador, em pacientes com disfunção ventricular esquerda, pós-EAM, sinais de IC e Diabetes, para reduzir a mortalidade e a morbidade (Classe de Recomendação I, Nível de Evidência B).

Nas *guidelines* de 2008<sup>(20)</sup> foi introduzida a FEVE como critério terapêutico e o uso de ARM's passou a estar indicado:

- Em todos os pacientes com FEVE $\leq$ 35%, IC classe NYHA III-IV, com persistência de sintomas, apesar da presença de um IECA ou um ARA, um diurético e um  $\beta$ -bloqueador, para reduzir a mortalidade e as hospitalizações por descompensação da IC (Classe de Recomendação I, Nível de Evidência B)

Em 2011, com base nos artigos RALES<sup>(3)</sup> e EPHESUS<sup>(4)</sup>, foi apresentado o estudo EMPHASIS-HF<sup>(5)</sup> (ver Anexos). Este demonstrou que os resultados do RALES<sup>(3)</sup>, referentes à mortalidade e morbidade em pacientes NYHA III-IV, também se verificavam em pacientes com IC NYHA II, demonstrando maior abrangência dos benefícios dos ARM's. Englobou 2737 pacientes e provou que a adição de eplerenona ao tratamento padrão, que incluía IECA's ou ARA (no caso de intolerância) e  $\beta$ -bloqueadores, era eficaz na redução da mortalidade cardiovascular e por qualquer causa e das hospitalizações por qualquer causa ou por descompensação da IC, em pacientes NYHA II.

Deste modo, nas *guidelines* de 2012<sup>(2)</sup>, os ARM's passaram a estar indicados em:

- Todos os doentes NYHA II-IV e FEVE $\leq$ 35%, que se mantenham sintomáticos, apesar de tratamento constituído por um diurético, um IECA e um  $\beta$ -bloqueador, para reduzir o risco de hospitalização por IC e a mortalidade (Classe de Recomendação I, Nível de Evidência A).

### **Contra-indicações:**

Os ARM's estão contra-indicados na hipercalémia (com valores de potássio > 5 mmol/l), na disfunção renal (traduzida por valores de creatinina sérica > 2,5 mg/dl) e se já estiver presente um outro diurético poupador de potássio<sup>(2)</sup>.



**Efeitos Adversos:**

A espironolactona apresenta como principal efeito secundário a ginecomastia (10% vs. 1% no grupo placebo) e a hipercalémia<sup>(3)</sup>. Pelo contrário, a eplerenona, tratando-se de um antagonista selectivo para os receptores mineralocorticóides, sem afinidade para os receptores androgénios, não apresenta ginecomastia, no entanto, partilha a hipercalémia<sup>(4, 5)</sup>. Ambos os fármacos podem, ainda, agravar a função renal<sup>(2)</sup>.

**Posologia:**

Os ARM's, com benefícios comprovados por estudos, recomendados actualmente são a espironolactona e a eplerenona<sup>(2)</sup>. Devem ser iniciados numa dose baixa e titulados gradualmente até à dose máxima. Para a espironolactona, a dose inicial é 25 mg/dia, ou em dias alternados e a sua dose alvo é 25-50 mg/dia. Para a eplerenona, a dose inicial deve ser 25 mg/dia e ser titulada até 50 mg/dia<sup>(49)</sup>.

Os níveis de creatinina, ureia e potássio séricos devem ser monitorizados às 1ª, 4ª, 8ª e 12ª semanas, aos 6º, 9º e 12º mês e semestralmente. Se os níveis de creatinina e potássio atingirem valores > 2,5 mg/dl ou > 5,5 mmol/l, respectivamente, a dose deve ser reduzida para 25 mg em dias alternados e os valores devem ser monitorizados atentamente<sup>(49)</sup>.

## Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II

A angiotensina II é uma molécula que, tal como a aldosterona, faz parte do SRAA, sendo o produto da acção da ECA sobre a angiotensina. A angiotensina II, além da sua função estimuladora da libertação de aldosterona, é um potente vasoconstritor<sup>(25)</sup>, que contribui para a génese da IC directamente através do aumento da impedância sistólica<sup>(50)</sup>, lesão da estrutura cardíaca e vascular a longo termo<sup>(51)</sup> e activação (potencialmente deletéria), de outros agonistas neuro-hormonais, como a noradrenalina, a aldosterona e a endotelina<sup>(52)</sup>.

O estudo Val-HeFT<sup>(53)</sup> sugere que a angiotensina II, além do efeito directo cardíaco, pode exercer um efeito negativo mediado por um estado de vasoconstrição sistémica. Neste estudo registaram-se reduções ao nível da Tensão Arterial (TA) que foram associadas a resultados positivos, reforçando a ideia que o mecanismo hemodinâmico pode ter alguma influência

### **Mecanismo de Acção:**

Os ARA's são fármacos equivalentes aos IECA's. Ambos actuam no SRAA e com o objectivo de impedir a acção da angiotensina II. No entanto, enquanto os IECA's inibem a acção da ECA, impedindo a formação de angiotensina II, os ARA's actuam ao nível dos receptores, permitindo a síntese de angiotensina II, mas, bloqueando selectivamente os seus receptores AT<sub>1</sub>, deixando livres os receptores AT<sub>2</sub>, com função opostas<sup>(25)</sup>.

### **OS ESTUDOS E AS GUIDELINES.**

Os ARA's não constavam nas *guidelines* de 1997<sup>(1)</sup>, mas seriam introduzidos no tratamento da IC na versão de 2001<sup>(22)</sup>.

Em 1997, posteriormente à publicação das *guidelines*, foi apresentado o estudo ELITE<sup>(54)</sup> que mostrou uma inesperada associação entre a administração de losartan e um aumento da sobrevida em pacientes idosos. Com base neste achado, em 2000, foi formulado o ELITE II<sup>(55)</sup>, que pretendia investigar se o losartan era superior ao captopril, nessa capacidade de prolongar a sobrevida. Apesar do objectivo primário não ter sido demonstrado, o losartan foi significativamente melhor tolerado e os resultados sugeriram que os ARA's podiam ser considerados, como alternativa, em pacientes intolerantes aos IECA's.

Em 2001, vários estudos já tinham comprovado que o uso de IECA's não era suficiente para a inibição, a longo termo, do SRAA, mantendo-se níveis circulantes,

fisiologicamente activos, de angiotensina II<sup>(43, 44)</sup>. Com base nesta premissa, o estudo Val-HeFT<sup>(53)</sup> foi desenhado, tendo como objectivo verificar se a adição de um ARA (valsartan) a um IECA seria suficiente para bloquear os efeitos dos níveis de escape da angiotensina II. Foram randomizados 5010 pacientes, com idade superior a 18 anos, classes NYHA II-IV, FEVE $\leq$ 40% e evidência ecocardiográfica de disfunção ventricular esquerda, sob tratamento que podia incluir IECA's,  $\beta$ -bloqueadores e digoxina. O estudo concluiu que a taxa de mortalidade e as causas de morte eram semelhantes nos dois grupos, mas o grupo sob valsartan apresentou reduções no risco de hospitalização por descompensação da IC (27,5%) e por qualquer causa, maior frequência de melhoria das classes NYHA e menor agravamento que o grupo placebo. Apesar dos resultados globalmente positivos, foi sugerido, um possível efeito adverso na mortalidade, nos pacientes tratados com ARA+IECA, que também recebiam um  $\beta$ -bloqueador. Os investigadores consideraram que os resultados eram insuficientes e concluíram que mais dados seriam necessários. Estudos posteriores viriam a desvalorizar este achado<sup>(56-58)</sup>.

Estes estudos contribuíram para a inclusão dos ARA's nas *guidelines* de 2001<sup>(22)</sup>, mas a ausência de resultados expressivos e o possível efeito deletério da sua adição a pacientes já tratados com IECA e  $\beta$ -bloqueador, apenas permitiram que fossem considerados nos seguintes casos:

- Intolerância aos IECA's, para tratamento sintomático (Nível de Evidência C), no entanto ainda não é claro que um ARA seja tão eficaz como um IECA, na redução da mortalidade (Nível de Evidência B);
- A adição de um ARA a um IECA, na ausência de  $\beta$ -bloqueadores, pode melhorar os sintomas e reduzir os episódios de descompensação e hospitalização (Nível de evidência B).

Como o benefício da adição de um  $\beta$ -bloqueador a um IECA (Nível de Evidência A) estava melhor comprovado que a combinação IECA+ARA, estes eram muitas vezes preteridos em relação aos  $\beta$ -bloqueadores.

Em 2002, surgiu o estudo OPTIMAAL<sup>(57)</sup>, que englobou 5477 doentes propondo-se a demonstrar a superioridade, ou não-inferioridade dos ARA's, em relação aos IECA's (losartan vs. captopril, neste caso), na mortalidade e morbilidade de pacientes de alto risco, pós-EAM. Mais uma vez, o ARA foi significativamente melhor tolerado que o IECA, mas os objectivos propostos não foram verificados.

Estes ensaios comprovaram que, geralmente, os ARA's eram melhor tolerados que os IECA's, particularmente devido à ausência de tosse. Foi calculado que, na Europa e América do Norte, cerca de 9% dos pacientes com FEVE reduzida apresentavam história de intolerância aos IECA's<sup>(59)</sup>.

Em 1999, foi desenhado o projecto CHARM<sup>(60)</sup>, até então, o maior ensaio clínico de investigação da IC, composto por 7601 pacientes de 26 países diferentes, com NYHA II-IV, a quem seria administrado um ARA (candesartan). Este estudo foi dividido em 3 ensaios independentes e paralelos: o CHARM-Alternative<sup>(61)</sup>, onde os pacientes apresentavam FEVE $\leq$ 40% e recebiam o ARA no lugar do IECA; o CHARM-Added<sup>(56)</sup>, onde se adicionou o ARA à terapêutica com IECA, de pacientes com FEVE $\leq$ 40%; e o CHARM-Preserved<sup>(10)</sup>, onde o candesartan seria administrado a uma população alvo consistida por pacientes com IC-FEP (FEVE $>$ 40%, neste caso). Os resultados dos 3 ensaios foram publicados em 2003, juntamente com um artigo que analisava os *outcomes* combinados, o CHARM-Overall<sup>(62)</sup>.

O CHARM-Alternative<sup>(61)</sup> investigou se os benefícios extensamente comprovados, associados aos IECA's, também se aplicavam ao substituir o IECA pelo candesartan, em pacientes intolerantes, no tratamento a longo-termo (Follow-up médio 33,7 meses). Para investigar esta hipótese, foram randomizados 2028 pacientes, com idade  $>18$  anos, com IC sintomática (NYHA II-IV),  $> 4$  semanas de duração. Os resultados mostraram uma redução significativa na mortalidade cardiovascular e hospitalização por descompensação da IC.

O CHARM-Added<sup>(56)</sup> englobou 2548 pacientes e foi um estudo semelhante ao Val-HeFT<sup>(53)</sup>, no sentido em que investigou os efeitos da adição de um ARA ao tratamento padrão com um IECA e um  $\beta$ -bloqueador. A grande diferença consistia no período de follow-up mais longo do CHARM-Added (média: 41 vs. 23 meses). Concluiu-se que a adição de candesartan reduzia o risco de mortalidade cardiovascular e de admissão hospitalar por descompensação da IC.

Este estudo contrariou os achados do Val-HeFT<sup>(53)</sup>, no sentido em que se verificou uma redução da taxa de mortalidade em pacientes sob tratamento com ARA + IECA e com a combinação ARA + IECA +  $\beta$ -bloqueador.

Ainda em 2003, publicou-se o estudo VALIANT<sup>(58)</sup>, um estudo homólogo ao EPHEBUS<sup>(4)</sup>, no sentido em que se verificou o efeito de um ARA ou um ARM, respectivamente, no tratamento de pacientes com disfunção ventricular esquerda, pós-EAM. Neste ensaio, foram comparados os *outcomes* de 3 grupos: o primeiro avaliava

o efeito do Valsartan, o segundo do captopril+valsartan e o terceiro apenas do captopril. Durante o período de follow-up (médio de 24,7 meses), verificou-se que, isoladamente, o valsartan era tão eficaz como o captopril, mas que a sua associação levava a um aumento das reacções adversas, sem aumentar a sobrevivência.

Em 2005, devido às conclusões conflituosas dos estudos Val-HeFT<sup>(53)</sup> e CHARM-Added<sup>(56)</sup>, quanto ao efeito da adição de um ARA pacientes que estivessem a ser tratados com um IECA e um  $\beta$ -bloqueador, esta combinação não estava incluída. Assim, as indicações das *guidelines*<sup>(24)</sup> para a utilização de ARA's eram as seguintes:

- Alternativa aos IECA's, em pacientes intolerantes sintomáticos, para reduzir a mortalidade e a morbilidade (Classe de Recomendação I, Nível de Evidência B);
- No tratamento pós-EAM, com sintomas de IC, ou disfunção ventricular esquerda, os IECA's e dos ARA's apresentam reduções equivalentes na mortalidade (Classe de Recomendação I, Nível de Evidência A);
- A utilização de um ARA pode ser considerada, em adição a um IECA, em pacientes que permaneçam sintomáticos, para reduzir a mortalidade (Classe de Recomendação IIa, Nível de Evidência B) e para reduzir as hospitalizações por IC (Classe de Recomendação I, Nível de Evidência A).

Nas *guidelines* de 2008<sup>(20)</sup> as indicações dos ARA's não sofreram alterações significativas:

- Os ARA's são recomendados como alternativa aos IECA's, em pacientes intolerantes sintomáticos, para reduzir o risco de morte por causas cardiovasculares e o risco de hospitalização por agravamento da IC (Classe de Recomendação I, Nível de Evidência B);
- A menos que contra-indicado ou não tolerado, um ARA é recomendado a todos os pacientes com IC e FEVE $\leq$ 40%, que permanecem sintomáticos apesar de tratamento optimizado concomitante com um IECA e um  $\beta$ -bloqueador (na ausência de ARM's), para melhorar a função ventricular, o bem-estar do doente e reduzir o risco de hospitalização por agravamento da IC (Classe de Recomendação I, Nível de Evidência A), e para reduzir o risco de morte por causas cardiovasculares (Classe de Recomendação IIa, Nível de Evidência B).

Entre as *guidelines* de 2008<sup>(20)</sup> e 2012<sup>(2)</sup>, não foram realizados estudos de grande relevância sobre os ARA's, à excepção do HEAAL<sup>(63)</sup>, de 2009, que comparou os efeitos do losartan em alta dose vs. baixa dose, em 3846 pacientes com IC NYHA II-IV, FEVE≤40%, intolerantes a IECA's, tendo verificado que a administração em doses mais altas estava associada a uma redução superior da mortalidade ou hospitalização por descompensação da IC, que a terapêutica com doses baixas. Este estudo permitiu a junção do losartan ao valsartan e ao candesartan, como ARA's recomendados na IC, com benefícios comprovados por ensaios clínicos.

Assim, as modificações nas *guidelines* de 2012<sup>(2)</sup>, relativas aos ARA's, foram efectuadas no seguimento dos maiores benefícios constatados nos estudos sobre os ARM's (ver Anexos, Figura 1):

- Recomenda-se o uso de um ARA, como alternativa em pacientes com FEVE≤40%, intolerantes a IECA's, para reduzir a mortalidade e o risco de hospitalização por descompensação da IC. (Classe de Recomendação I, Nível de Evidência A);
- Recomenda-se a adição de um ARA ao tratamento de pacientes (NYHA II-IV) com FEVE≤40%, com persistência de sintomas, apesar da presença de um IECA e um β-bloqueador, incapazes de tolerar um ARM, para reduzir o risco de hospitalização por descompensação da IC (Classe de Recomendação I, Nível de Evidência A).

### **Contra-Indicações:**

As contra-indicações dos ARA's são semelhantes às dos IECA's e incluem estenose da artéria renal bilateral, potássio sérico > 5,0 mmol/l, creatinina sérica > 2,5 mg/dl e estenose aórtica severa<sup>(2)</sup>.

### **Efeitos adversos**

Tal como as contra-indicações, os efeitos adversos também são partilhados com os IECA's (excepto a tosse, devido à ausência de interferência na degradação das cininas) e incluem a possibilidade de agravamento da função renal, traduzida por aumentos dos níveis séricos de ureia e creatinina, hipercalémia (especialmente se houver uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio) e hipotensão sintomática (relativamente comum e normalmente transitório)<sup>(2)</sup>.

### **Posologia:**

Os ARA's, com benefícios comprovados por estudos, recomendados actualmente são o candesartan, o valsartan e o losartan. A dose inicial do candesartan

é de 4-8 mg/dia, com a dose-alvo nas 32 mg/dia. O valsartan deve ser iniciado com 40 mg, 2 vezes por dia, com dose-alvo, 160 mg, 2 vezes por dia<sup>(49)</sup>. As doses do losartan foram apenas avaliadas em termos de comparação entre altas doses vs. baixas doses<sup>(63)</sup>, não havendo estudos, controlados por placebo, que tenham definido a dose ideal, no entanto os valores sugeridos são uma dose inicial de 50 mg/dia e uma dose-alvo de 150 mg/dia.

Após início da terapêutica com a dose inicial, esta deve ser dobrada em intervalos de 2 semanas até à dose-alvo, ou dose máxima tolerada. Deve-se monitorizar regularmente a tensão arterial e os níveis de ureia, creatinina e potássio séricos 1 a 2 semanas após o início da terapêutica e 1 a 2 semanas após finalizar a titulação da dose<sup>(49)</sup>.

## 2) INTRODUÇÃO DO INIBIDOR DO NÓ SA, IVABRADINA

### Ivabradina

A ivabradina é a principal novidade nas *guidelines* de 2012<sup>(2)</sup>, visto que são as primeiras que a contemplam no tratamento. Para comprovar o seu benefício no tratamento da IC, foram suficientes apenas 2 estudos de grande porte: o BEAUTIFUL (*Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction*) (6) e o SHIFT (*Ivabradine and outcomes in chronic heart failure*) (7). Em ambos os estudos, a percentagem de pacientes tratados com  $\beta$ -bloqueador era de 87%, no primeiro, e 89% no segundo.

O benefício da ivabradina encontra-se na sua acção bradicardizante. Foi demonstrado que uma frequência cardíaca basal aumentada, é um factor de risco para o aumento da mortalidade e para o aumento do número de eventos cardiovasculares adversos<sup>(64)</sup>. Em pacientes com doença cardíaca isquémica, disfunção ventricular esquerda e frequência cardíaca basal  $\geq 70$  batimentos por minuto (bpm), foi associado um risco de morte cardiovascular de 34%, e a um aumento de 53% nas hospitalizações por descompensação da IC, comparativamente a doentes com uma frequência  $< 70$  bpm<sup>(65)</sup>.

Uma das principais acções dos  $\beta$ -bloqueadores é o seu efeito bradicardizante, no entanto, verificou-se que a frequência cardíaca permanecia aumentada na maioria dos pacientes com IC, apesar do tratamento incluir um  $\beta$ -bloqueador<sup>(66)</sup>.

Ao contrário dos  $\beta$ -bloqueadores, a ivabradina não influencia a contractilidade miocárdica, nem a condução intra-cardíaca, mesmo em pacientes com disfunção sistólica<sup>(67)</sup>.

#### **Mecanismo de acção:**

A ivabradina é um inibidor selectivo dos canais  $I_f$  (*funny channels*), envolvidos na transmissão do sinal de despolarização no nó SA, cujo efeito é a redução da frequência cardíaca de pacientes em ritmo sinusal, sem qualquer outro efeito cardíaco aparente<sup>(68)</sup>.

### OS ESTUDOS E AS GUIDELINES

Em 2008, foi apresentado o estudo BEAUTIFUL<sup>(6)</sup> (ver Anexos), o primeiro a relacionar a ivabradina com a IC. A premissa deste estudo baseava-se no facto da frequência cardíaca influenciar a mortalidade, em pacientes com doença cardíaca



isquêmica. Assim, o seu objectivo era estudar os efeitos, na mortalidade e morbilidade, da adição da ivabradina ao tratamento padrão de pacientes com doença arterial coronária estável e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Este ensaio recrutou 10917 pacientes, de 781 centros em 33 países, randomizados para receberem ivabradina (5479) ou placebo (5438). O tratamento padrão podia incluir aspirina, ou outro agente antitrombótico (94%), estatinas (74%), IECA ou ARA ou IECA+ARA (90%),  $\beta$ -bloqueador (87%), nitratos (44%), diuréticos (excluindo ARM's) (59%) e ARM (27%). O período de follow-up médio foi de 19 meses. A frequência cardíaca basal média era de 71,6 bpm. A dose inicial era de 5 mg, 2 vezes por dia. Ao fim de 2 semanas, nos pacientes que apresentassem uma frequência cardíaca em repouso  $\geq 60$  bpm, a dose era aumentada para 7,5 mg, 2 vezes por dia. Neste estudo, a ivabradina não provou ser capaz de melhorar a mortalidade, nem a morbilidade associadas à IC. Apenas foram demonstrados benefícios num subgrupo, cuja população apresentava frequências cardíacas  $\geq 70$  bpm, ao nível das intervenções de revascularização coronária e da taxa de hospitalização por EAM, fatal ou não-fatal, ou por angina instável. Apesar da ausência de resultados expressivos, este estudo despertou o interesse para o estudo dos efeitos da ivabradina na IC, concluindo que a ivabradina podia ser administrada, de forma segura, a pacientes com doença cardíaca isquêmica e disfunção sistólica ventricular esquerda e que a presença de um  $\beta$ -bloqueador não só era tolerada, como sugeria ser sinérgica.

Em 2010, foi publicado o estudo SHIFT<sup>(7)</sup> (ver Anexos), o primeiro estudo especificamente desenhado para avaliar os efeitos da redução da frequência cardíaca em pacientes com IC. Este consistia na adição de ivabradina ao tratamento optimizado de pacientes com IC NYHA II-IV, com uma frequência cardíaca basal  $\geq 70$  bpm. Foram randomizados 6558 pacientes, cujo tratamento já incluía, entre outros, IECA's (79%) e  $\beta$ -bloqueadores (89%, no entanto, apenas 26% apresentavam a dose-alvo), ARM's (61%) e ARA's (14%). O período de follow-up médio foi de 22,9 meses. Os resultados demonstraram que a ivabradina, quando adicionada ao tratamento padrão, diminuiu significativamente os eventos adversos associados à IC, reduzindo as mortes por IC e as hospitalizações por descompensação da IC. Adicionalmente, as hospitalizações por qualquer causa e por causas cardiovasculares também sofreram reduções. Morte cardiovascular e por qualquer causa não foram significativamente diminuídas. Morte súbita cardíaca não foi afectada em relação ao grupo placebo. Este achado pode estar associado à presença concomitante dos  $\beta$ -bloqueadores (89% dos pacientes) que, ao contrário da ivabradina, têm efeitos electrofisiológicos intrínsecos e provaram serem capazes de reduzir os eventos de morte súbita cardíaca<sup>(48, 69)</sup>. A ivabradina foi

associada a uma redução média de 15 bpm, ao longo do ensaio. Os pacientes com frequências acima da média apresentaram maior susceptibilidade a eventos adversos e foram os que mais beneficiaram com a sua redução. Paralelamente, os efeitos benéficos da ivabradina, não foram tão expressivos, no subgrupo com frequências cardíacas basais inferiores a 77 bpm. Este achado sugere que a magnitude do benefício está directamente relacionado com a frequência cardíaca pré-tratamento. Efeitos secundários atribuíveis à ivabradina (sintomas visuais) foram raros e não houve tendência para reduzir a dose do  $\beta$ -bloqueador para aumentar a dose da ivabradina, indicando uma boa tolerância. Deste modo, este estudo concluiu que a frequência cardíaca tem influência na patofisiologia da IC e que o seu controle pode determinar a progressão da doença.

Assim, as *guidelines* de 2012<sup>(2)</sup> apresentam as seguintes indicações para a ivabradina (ver Anexos, Figura 1):

- Deve ser considerada a sua adição em pacientes sintomáticos, com IC, NYHA II-IV, FEVE $\leq$ 35%, com ritmo sinusal e frequência cardíaca  $\geq$ 70bpm, apesar de tratamento optimizado com um IECA (ou ARA), um  $\beta$ -bloqueador, um ARM (ou ARA), para reduzir o risco de hospitalização por descompensação da IC (Classe de Recomendação IIa, Nível de Evidência B);
- Pode ser considerada, para reduzir o risco de hospitalização por descompensação da IC, em pacientes com FEVE $\leq$ 35%, ritmo sinusal e frequência cardíaca  $\geq$ 70bpm, como alternativa aos  $\beta$ -bloqueadores em pacientes intolerantes. Já deve estar presente um IECA (ARA) e um ARM (ou ARA) (Classe de Recomendação IIb, Nível de Evidência C).

#### **Contra-indicações:**

Bradicardia sintomática, hipotensão arterial, arritmia cardíaca, presença de *pacemaker*, angina instável, insuficiência hepática, gravidez e amamentação<sup>(70)</sup>.

#### **Efeitos adversos:**

Fosfenos, turvação visual, bradicardia, cefaleias, tonturas<sup>(70)</sup>.

#### **Posologia:**

As doses ideais, para o tratamento da IC, ainda não foram definidas nas *guidelines* de 2012<sup>(2)</sup>. No estudo SHIFT<sup>(7)</sup>, a ivabradina foi iniciada com 5 mg, 2 vezes por dia, tendo sido titulada ao fim de 14 dias para 7,5 mg, 2 vezes por dia.

## POSSÍVEIS ALTERAÇÕES FUTURAS

### $\beta$ -bloqueadores

Uma das possíveis alterações nas próximas *guidelines* pode envolver os  $\beta$ -bloqueadores. O protocolo actual recomenda a introdução do tratamento com  $\beta$ -bloqueadores, apenas após a estabilização prévia dos doentes e que sejam utilizados com precaução, em episódios de descompensação, devido aos seus efeitos inotrópicos negativos.

O estudo COPENICUS<sup>(48)</sup>, de 2002, confirmou o benefício dos efeitos dos  $\beta$ -bloqueadores, na mortalidade e morbilidade, de pacientes com IC severa, tendo-se observado um achado adicional, que consistia na introdução precoce segura, de  $\beta$ -bloqueadores no tratamento de pacientes recentemente descompensados.

Um estudo mais recente, o B-CONVINCED<sup>(71)</sup>, de 2009, comparou o efeito da continuação vs. descontinuação dos  $\beta$ -bloqueadores, durante episódios de descompensação aguda, em pacientes previamente tratados com doses estáveis, não tendo detectado maior incidência de efeitos deletérios no grupo de pacientes não descontinuados.

A contribuição dos achados destes 2 estudos pode justificar, no futuro, a introdução mais precoce dos  $\beta$ -bloqueadores e a sua não descontinuação em pacientes agudamente descompensados.

## CONCLUSÕES

Actualmente, a abordagem à IC consiste numa tentativa de controlo da patologia, de modo a impedir a sua progressão e as suas exacerbações.

As taxas de morbilidade e mortalidade associadas à IC têm vindo a diminuir gradualmente ao longo dos anos, graças à eficácia crescente dos esquemas terapêuticos e à introdução de novos fármacos.

Os ARM's são um alvo de investigação crescente e as suas indicações tornaram-se mais abrangentes com cada *guideline* publicada. As contribuições dos estudos RALES<sup>(3)</sup>, EPHESUS<sup>(4)</sup> e EMPHASIS-HF<sup>(5)</sup> foram determinantes para a edição das *guidelines* de 2012<sup>(2)</sup>, tendo demonstrado consistentemente, superioridade evidente dos ARM's, em relação aos ARA's. Deste modo, os ARM's estão recomendados em todos os doentes NYHA II-IV e FEVE≤35%, que se mantenham sintomáticos, apesar de tratamento constituído com um diurético, um IECA e um β-bloqueador<sup>(2)</sup>, estando associados a reduções do risco de hospitalização por IC e da mortalidade (Classe de Recomendação I, Nível de Evidência A)<sup>(2)</sup>.

A ivabradina encontra-se indicada, pela primeira vez, em situações muito específicas da abordagem da IC, devido aos resultados dos estudos BEAUTIFUL<sup>(6)</sup> e SHIFT<sup>(7)</sup>. Actualmente, deve ser considerada em pacientes NYHA II-IV, com FEVE≤35%, ritmo sinusal e frequência cardíaca ≥70bpm, sintomáticos apesar de tratamento optimizado com um IECA, um β-bloqueador, um ARM, para reduzir o risco de hospitalização por descompensação da IC (Classe de Recomendação IIa, Nível de Evidência B); pode ser considerada, como alternativa aos β-bloqueadores em pacientes intolerantes, com FEVE≤35%, ritmo sinusal e frequência cardíaca ≥70bpm, para reduzir o risco de hospitalização por descompensação da IC (Classe de Recomendação IIb, Nível de Evidência C)<sup>(2)</sup>. São necessários estudos adicionais para investigar uma maior abrangência dos benefícios.

As alterações que se verificam cada vez que uma *guideline* é publicada mostram que a abordagem à IC está longe da perfeição. A investigação de novos fármacos e o estudo exaustivo daqueles já conhecidos é essencial para se desenvolver a abordagem ideal.

## REFERÊNCIAS:

1. F. CJG, E E, R F, M. HO, A. P-WP, J. RW, et al. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology: Guidelines for the treatment of heart failure. *European heart journal*. 1997 May;18(5):736-53. PubMed PMID: 9152644.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2012 Jul;33(14):1787-847. PubMed PMID: 22611136.
3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine*. 1999 Sep 2;341(10):709-17. PubMed PMID: 10471456.
4. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2003 Apr 3;348(14):1309-21. PubMed PMID: 12668699.
5. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England journal of medicine*. 2011 Jan 6;364(1):11-21. PubMed PMID: 21073363.
6. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, Investigators B. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep 6;372(9641):807-16. PubMed PMID: 18757088.
7. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):875-85. PubMed PMID: 20801500.
8. Krum H, Massie B, Abraham WT, Dickstein K, Kober L, McMurray JJ, et al. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting

enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE (ATMOSPHERE) study. *European journal of heart failure*. 2011 Jan;13(1):107-14. PubMed PMID: 21169387.

9. Gheorghiade M, Bohm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013 Mar 20;309(11):1125-35. PubMed PMID: 23478743.

10. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):777-81. PubMed PMID: 13678871.

11. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European heart journal*. 2006 Oct;27(19):2338-45. PubMed PMID: 16963472.

12. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2008 Dec 4;359(23):2456-67. PubMed PMID: 19001508.

13. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *The American journal of cardiology*. 1990 Oct 15;66(12):981-6. PubMed PMID: 2220622.

14. Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *International journal of clinical practice*. 2002 Jan-Feb;56(1):57-62. PubMed PMID: 11831838.

15. Nichols M, Townsend N, P S, M R. *European Cardiovascular Disease Statistics*. European Society of Cardiology. 2012.

16. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *European journal of heart failure*. 2001 Jun;3(3):315-22. PubMed PMID: 11378002.

17. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Oden A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2010 Nov;3(6):573-80. PubMed PMID: 20923990.
18. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):515-23. PubMed PMID: 19153268.
19. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *European journal of heart failure*. 2002 Aug;4(4):531-9. PubMed PMID: 12167394.
20. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European heart journal*. 2008 Oct;29(19):2388-442. PubMed PMID: 18799522.
21. F. CJG, E E, R F, M. HO, A. P-WP, J. RW, et al. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis of heart failure. *European heart journal*. 1995 Jun;16(6):741-51. PubMed PMID: 7588917.
22. Remme WJ, Swedberg K, Task Force for the D, Treatment of Chronic Heart Failure ESoC. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European heart journal*. 2001 Sep;22(17):1527-60. PubMed PMID: 11492984.
23. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2005 Feb;26(4):384-416. PubMed PMID: 15681577.
24. Krum H. The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). *European heart journal*. 2005 Nov;26(22):2472; author reply 3-4. PubMed PMID: 16204262.



25. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine. 2. 18th ed: McGraw Hill; 2011. p. 1901-15.
26. Delyani JA. Mineralocorticoid receptor antagonists: the evolution of utility and pharmacology. *Kidney international*. 2000 Apr;57(4):1408-11. PubMed PMID: 10760075.
27. Barr CS, Lang CC, Hanson J, Arnott M, Kennedy N, Struthers AD. Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 1995 Dec 15;76(17):1259-65. PubMed PMID: 7503007.
28. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovascular research*. 1997 Jul;35(1):30-4. PubMed PMID: 9302344.
29. Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension*. 1994 Nov;24(5):571-5. PubMed PMID: 7960015.
30. Duprez DA, De Buyzere ML, Rietzschel ER, Taes Y, Clement DL, Morgan D, et al. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *European heart journal*. 1998 Sep;19(9):1371-6. PubMed PMID: 9792263.
31. Rocha R, Chander PN, Khanna K, Zuckerman A, Stier CT, Jr. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension*. 1998 Jan;31(1 Pt 2):451-8. PubMed PMID: 9453344.
32. Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, Robert V, Aupetit-Faisant B, Carayon A, et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation*. 1999 May 25;99(20):2694-701. PubMed PMID: 10338465.
33. Delcayre C, Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. The role of aldosterone. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2002 Dec;34(12):1577-84. PubMed PMID: 12505056.
34. Rodriguez JA, Godoy I, Castro P, Quintana JC, Chavez E, Yovanovich J, et al. [Effects of ramipril and spironolactone on ventricular remodeling after acute myocardial



infarction: randomized and double-blind study]. *Revista medica de Chile*. 1997 Jun;125(6):643-52. PubMed PMID: 9515282. Ramipril vs espironolactona en el remodelamiento ventricular izquierdo post-infarto: estudio randomizado y doble ciego.

35. Korkmaz ME, Muderrisoglu H, Ulucam M, Ozin B. Effects of spironolactone on heart rate variability and left ventricular systolic function in severe ischemic heart failure. *The American journal of cardiology*. 2000 Sep 15;86(6):649-53. PubMed PMID: 10980217.

36. Bauersachs J, Heck M, Fraccarollo D, Hildemann SK, Ertl G, Wehling M, et al. Addition of spironolactone to angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure improves endothelial vasomotor dysfunction: role of vascular superoxide anion formation and endothelial nitric oxide synthase expression. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002 Jan 16;39(2):351-8. PubMed PMID: 11788231.

37. Rajagopalan S, Duquaine D, King S, Pitt B, Patel P. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. *Circulation*. 2002 May 7;105(18):2212-6. PubMed PMID: 11994257.

38. Suzuki G, Morita H, Mishima T, Sharov VG, Todor A, Tanhehco EJ, et al. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation*. 2002 Dec 3;106(23):2967-72. PubMed PMID: 12460880.

39. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EA, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2002 Nov;283(5):H1802-10. PubMed PMID: 12384457.

40. Sun Y, Zhang J, Lu L, Chen SS, Quinn MT, Weber KT. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart : role of oxidative stress. *The American journal of pathology*. 2002 Nov;161(5):1773-81. PubMed PMID: 12414524. Pubmed Central PMCID: 1850792.

41. Montvale NJ. Capoten tablets: captopril tablets. Medical Economics. 1998;52:784-7.

42. Montvale NJ. Vasotec tablets: enalapril maleate. Medical Economics. 1998;52:1771-4.

43. Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. *Journal of cardiac failure*. 1996 Mar;2(1):47-54. PubMed PMID: 8798105.
44. Borghi C, Boschi S, Ambrosioni E, Melandri G, Branzi A, Magnani B. Evidence of a partial escape of renin-angiotensin-aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors. *Journal of clinical pharmacology*. 1993 Jan;33(1):40-5. PubMed PMID: 8429112.
45. Tang WH, Vagelos RH, Yee YG, Benedict CR, Willson K, Liss CL, et al. Neurohormonal and clinical responses to high- versus low-dose enalapril therapy in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002 Jan 2;39(1):70-8. PubMed PMID: 11755289.
46. van Kats JP, Danser AH, van Meegen JR, Sassen LM, Verdouw PD, Schalekamp MA. Angiotensin production by the heart: a quantitative study in pigs with the use of radiolabeled angiotensin infusions. *Circulation*. 1998 Jul 7;98(1):73-81. PubMed PMID: 9665063.
47. Wolny A, Clozel JP, Rein J, Mory P, Vogt P, Turino M, et al. Functional and biochemical analysis of angiotensin II-forming pathways in the human heart. *Circulation research*. 1997 Feb;80(2):219-27. PubMed PMID: 9012744.
48. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002 Oct 22;106(17):2194-9. PubMed PMID: 12390947.
49. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs FD, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *European journal of heart failure*. 2005:710–21.
50. Cohn JN. Vasodilator therapy for heart failure. The influence of impedance on left ventricular performance. *Circulation*. 1973 Jul;48(1):5-8. PubMed PMID: 4781249.
51. Dzau VJ. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Archives of internal medicine*. 1993 Apr 26;153(8):937-42. PubMed PMID: 8386920.

52. Jilma B, Krejcy K, Dirnberger E, Eichler HG, Kapiotis S, Dorner GT, et al. Effects of angiotensin-II infusion at pressor and subpressor doses on endothelin-1 plasma levels in healthy men. *Life sciences*. 1997;60(21):1859-66. PubMed PMID: 9154995.
53. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *The New England journal of medicine*. 2001 Dec 6;345(23):1667-75. PubMed PMID: 11759645.
54. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997 Mar 15;349(9054):747-52. PubMed PMID: 9074572.
55. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1582-7. PubMed PMID: 10821361.
56. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):767-71. PubMed PMID: 13678869.
57. Dickstein K, Kjekshus J, Group OSCotOS. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet*. 2002 Sep 7;360(9335):752-60. PubMed PMID: 12241832.
58. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: the VALIANT trial. *The New England journal of medicine*. 2003 (349):1893-906.
59. Bart BA, Ertl G, Held P, Kuch J, Maggioni AP, McMurray J, et al. Contemporary management of patients with left ventricular systolic dysfunction. Results from the Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors (SPICE) Registry. *European heart journal*. 1999 Aug;20(16):1182-90. PubMed PMID: 10448027.

60. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G, et al. Candesartan in heart failure--assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. Charm-Programme Investigators. *Journal of cardiac failure*. 1999 Sep;5(3):276-82. PubMed PMID: 10496201.
61. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):772-6. PubMed PMID: 13678870.
62. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):759-66. PubMed PMID: 13678868.
63. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009 Nov 28;374(9704):1840-8. PubMed PMID: 19922995.
64. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *European heart journal*. 2005 May;26(10):967-74. PubMed PMID: 15774493.
65. Fox K, Ford I, Steg P G, Tendera M, Robertson M, R F. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and leftventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:817-21.
66. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *The American journal of cardiology*. 2008 Mar 15;101(6):865-9. PubMed PMID: 18328855.
67. Savelieva I, Camm AJ. If inhibition with ivabradine : electrophysiological effects and safety. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2008;31(2):95-107. PubMed PMID: 18217787.

68. DiFrancesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2006 May;53(5):399-406. PubMed PMID: 16638640.
69. Group M-HS. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999 Jul-Aug;353(4):2001-7. PubMed PMID: 12189311.
70. Infarmed.  
<http://www.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=ivabradina&x=-754&y=-362&rb1=0>. Prontuário Terapêutico Online.
71. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. *European heart journal*. 2009 Sep;30(18):2186-92. PubMed PMID: 19717851.

## ANEXOS

### ESTUDOS

#### **RALES: “*The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure*”<sup>(3)</sup>**

##### **OBJECTIVO**

Apresentado em 1999, este estudo teve como objectivo avaliar o impacto da associação da espironolactona ao tratamento padrão otimizado, em pacientes com IC severa (NYHA III-IV), na morbilidade e mortalidade.

##### **MÉTODOS:**

Este ensaio englobou 1663 pacientes onde 841 receberam um placebo e 822 receberam espironolactona (doses entre 25-50 mg/dia).

##### ***Critérios de elegibilidade:***

###### **Critérios Obrigatórios**

- NYHA IV nos 6 meses que antecederam a seleção e NYHA III e IV no momento da seleção, ou IC diagnosticada nas 6 semanas antes da seleção;
- Tratamento concomitante incluindo um IECA e um diurético de ansa;
- FEVE < 35% nos 6 meses que antecederam a seleção;

###### **Critérios facultativos/permitidos:**

- Tratamento concomitante com digitálicos ou vasodilatadores;

###### **Critérios exclusivos/não permitidos:**

- Tratamento concomitante com outros diuréticos poupadores de potássio (ex: amiloride);
- Doença valvular primária operável;
- Doença cardíaca congénita;
- Angina Instável
- Insuficiência hepática primária;
- Cancro activo;
- Qualquer doença ameaçadora de vida;
- Doentes previamente sujeitos ou a aguardar transplante cardíaco;
- Creatinina sérica > 2,5 mg/dl;
- Potássio sérico > 5,0 mmol/l

### End-Points

- Primário:
  - Morte por todas as causas.
- Secundários:
  - Morte por causa cardíaca;
  - Hospitalização por causas cardíacas;
  - Alteração na classificação NYHA.

### RESULTADOS:

O estudo foi interrompido prematuramente, obtendo uma média de follow-up de 24 meses, devido aos resultados precoces positivos com a toma de espironolactona.

O grupo placebo apresentou 386 mortes (46%), enquanto o grupo sob a administração de espironolactona registou apenas 284 (35%), representando uma redução de 30% no risco de morte por qualquer causa.

Um total de 314 mortes do grupo placebo (37%) e 226 (27%) no grupo da espironolactona foram atribuídas a causas cardíacas representando uma redução de 31% no risco de morte por causas cardíacas.

Durante o estudo, 336 pacientes do grupo placebo e 260 paciente do grupo da espironolactona foram hospitalizados, pelo menos uma vez, por causas cardíacas. No total, o grupo placebo apresentou 753 hospitalizações, enquanto o grupo da espironolactona apresentou 515, representando uma redução de 30% nas hospitalizações por causas cardíacas.

As alterações nos sintomas da IC foram baseadas na melhoria ou agravamento da classificação da NYHA: No grupo placebo, 48% dos pacientes agravaram , 33% dos pacientes apresentaram melhoria dos sintomas e 18% não sofreram alterações. No grupo da espironolactona, 41% mostraram melhoria sintomática, 38% agravaram e 21% permaneceram inalterados.

Quanto a efeitos adversos, o grupo placebo apresentou 1% de pacientes, do sexo masculino, com ginecomastia ou mastodinia, enquanto o gupo da espironolactona apresentou 10%. Não se registaram diferenças entre os dois grupos, de outros efeitos adversos, clinicamente significativos.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES:

Foi constatado que o tratamento com espironolactona reduz o risco de morte por todas as causas, o risco de morte e de hospitalização por causas cardíacas e que melhora os sintomas (medido pela classe NYHA).

A redução do risco de morte, no grupo da espironolactona, foi atribuída a um risco significativamente mais baixo quer de morte por IC progressiva, relacionado com a capacidade de um antagonista da Aldosterona inibir a retenção de sódio e fibrose miocárdica, quer de morte súbita por causas cardíacas, relacionado com as propriedades poupadoras de potássio e com o promoção da recaptção da norepinefrina pelo miocárdio. A fibrose miocárdica pode ser prevenida pelo bloqueio dos efeitos da Aldosterona na formação de colagénio, que por sua vez, contribuirá, pelo menos em parte, para a redução do risco de morte súbita, dado que a fibrose miocárdica predispõe a taquiarritmias de reentrada.

A redução do risco de hospitalização por agravamento da IC pode ser atribuído à capacidade da espironolactona reduzir a fibrose miocárdica e vascular e promover a melhoria de sintomas.

A constatação que um bloqueador do receptor da Aldosterona diminui a morbilidade e mortalidade, em pacientes tratados simultaneamente com um IECA, mostra que as doses padrão de um IECA não são suficientes para suprimir efectivamente a produção de Aldosterona, uma vez que outros factores contribuem para a sua produção, além da Angiotensina II, como o potássio sérico. Assim, dada a persistência de Aldosterona na circulação, a despeito da utilização de IECA, será necessário um bloqueador dos seus receptores para inibir por completo a sua acção.

Devido ao tratamento concomitante com diuréticos de ansa, o efeito diurético da Aldosterona não pôde ser avaliado.

Não foi estudado o efeito dos antagonistas dos receptores da Aldosterona em pacientes com IC NYHA classes I ou II.



## EPHESUS: “Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction” <sup>(4)</sup>

### OBJECTIVO:

Apresentado em 2003, este ensaio teve como objectivo avaliar os efeitos da eplerenona na morbilidade e mortalidade de pacientes que desenvolveram disfunção ventricular esquerda, após EAM.

### MÉTODOS:

Um total de 6632 pacientes foram randomizados para receberem eplerenona (3313), 25mg/dia, ou placebo (3319), por 4 semanas, após as quais a dose seria aumentada para a dose máxima, 50 mg/dia. Em qualquer momento que se registasse um nível de potássio sérico > 5mmol/L, o fármaco era interrompido, ou a dose reduzida, até que os valores normalizassem.

No início do estudo, a maioria dos pacientes estavam sob terapia padrão para EAM complicado por disfunção ventricular esquerda, incluindo IECA's ou ARA's (87%), β-bloqueadores (75%), aspirina (88%) e diuréticos (60%).

### Critérios de elegibilidade:

#### Critérios Obrigatórios

- EAM nos 3-14 dias precedentes;
- Disfunção ventricular esquerda definida como FEVE ≤ 40%;
- IC definida como:
  - Presença de crepitações pulmonares;
  - Congestão venosa pulmonar na radiografia de tórax;
  - Presença de S3.
- Aos doentes diabéticos que apresentassem os critérios para disfunção ventricular esquerda pós EAM, não era exigido que apresentassem sintomas de Insuficiência Cardíaca, uma vez que foi demonstrado que o risco cardiovascular era idêntico ao dos pacientes não-diabéticos que exibiam sintomas de Insuficiência Cardíaca[28]

#### Critérios exclusivos/não permitidos:

- Tratamento concomitante com outros diuréticos poupadores de potássio (ex: amiloride);
- Creatinina sérica > 2,5 mg/dl;
- Potássio sérico > 5,0 mmol/l

**End-Points Primários:**

- Morte por qualquer causa;
- Morte por causas cardiovasculares;
- Primeira hospitalização por um evento cardiovascular, incluindo:
  - IC;
  - EAM;
  - AVC;
  - Arritmia ventricular.

**RESULTADOS:**

Ocorreram um total de 478 mortes no grupo que recebia eplerenona (14,4%), contra 554 do grupo placebo (16,7%). Mortalidade a um ano foi calculada em 11,8% no grupo da eplerenona e 13,6 no grupo placebo.

Foram atribuídas causas cardiovasculares a 407 mortes do grupo da eplerenona (12,3%) e 483 (14,6%) do grupo placebo.

Redução no risco de morte súbita por causas cardíacas foi estatisticamente significativa, no grupo da eplerenona.

Registou-se uma redução de 15% no risco de hospitalização por IC, no grupo da eplerenona.

A taxa de mortalidade ou hospitalização por qualquer causa foi 8% mais baixa no grupo da eplerenona.

Após 1 ano, no grupo da eplerenona, a tensão arterial tinha aumentado, em média 5/3 mmHg e a frequência cardíaca tinha reduzido 6 bpm. No grupo placebo, a tensão arterial tinha aumentado, em média 8/4 e a frequência cardíaca tinha reduzido 7 bpm.

Ocorreu hipercalemia significativa ( $\geq 6\text{mmol/L}$ ) em 5,5% dos pacientes do grupo da eplerenona, contra 3,9% no grupo placebo.

**DISCUSSÃO E CONCLUSÕES**

A adição de eplerenona, na dose máxima de 50mg/dia, ao tratamento base otimizado, de pacientes pós EAM (3 a 14 dias), resultou em reduções adicionais na mortalidade por qualquer causa, na mortalidade por causas cardiovasculares e na taxa de hospitalização por qualquer causa, em doentes cujo EAM foi complicado por disfunção ventricular esquerda e Insuficiência Cardíaca.

A redução da mortalidade cardiovascular resultou, em grande parte, da redução dos eventos de morte súbita por eventos cardíacos.

A redução na taxa de hospitalização por eventos cardiovasculares foi atribuída, principalmente, à redução do número de episódios de hospitalização por IC.

O mecanismo, através do qual a eplerenona conferiu protecção miocárdica em pacientes pós EAM complicado por disfunção ventricular esquerda, não foi completamente claro.

Registou-se uma maior incidência de hipercalémia no grupo da eplerenona.

A adição de eplerenona ao tratamento padrão optimizado pós EAM, complicado por disfunção ventricular esquerda, produz benefícios adicionais.

## EMPHASIS-HF: “Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms”<sup>(5)</sup>

### OBJECTIVO:

Este estudo foi publicado em 2011 e o seu objectivo era avaliar se os efeitos verificados no estudo RALES<sup>(3)</sup>, relativamente à mortalidade e morbilidade, também se aplicavam a pacientes com sintomas menos graves (NYHA II).

### MÉTODOS:

Foram randomizados 2737 pacientes, classificados como NYHA II e com uma FEVE ≤ 35% para receberem eplerenona (1364) ou placebo (1373). A dose inicial era de 25 mg/dia, sendo aumentada, passadas 4 semanas para 50 mg/dia. Em qualquer momento que se registasse um nível de potássio sérico > 5mmol/L, o fármaco era interrompido, ou a dose reduzida, até que os valores normalizassem.

### Critérios de elegibilidade:

#### Critérios Obrigatórios

- Idade ≥ 55 anos;
- NYHA II
- FEVE ≤ 30, ou se >30 e ≤ 35%, com QRS > 130 ms
- Tratamento concomitante com IECA e/ou ARA e β-bloqueador

#### Critérios exclusivos/não permitidos:

- EAM prévio;
- NYHA III-IV;
- Taxa de Filtração Glomerular (TFG) estimada < 30 ml/mim/1,73m<sup>2</sup>;
- Potássio sérico > 5,0 mmol/L.

### End-Points:

- Primário:
  - Morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por descompensação de IC
- Secundários (alguns):
  - Morte por qualquer causa ou hospitalização por descompensação de IC;
  - Morte por qualquer causa;
  - Morte por causas cardiovasculares;
  - Hospitalização por qualquer causa;

## RESULTADOS:

O ensaio foi interrompido prematuramente, após um follow-up médio de 21 meses. Os resultados obtidos mostraram uma redução de todos os *end-points*, no grupo da eplerenona.

O *end-point* primário foi registado em 18,3% dos pacientes que receberam eplerenona e em 25,9% do grupo placebo. Morte por qualquer causa ou hospitalização por descompensação de IC ocorreram em 19,8% do grupo da eplerenona e 27,4% no grupo placebo. Morte por qualquer causa ocorreu em 171 doentes (12,5%) do grupo da eplerenona e 213 (15,5%) do grupo placebo. Destas, foram atribuídas causas cardiovasculares a 147 pacientes (10,8%) a quem foi atribuído eplerenona, e a 185 (13,5%) do grupo placebo. 408 (29,9%) pacientes do grupo da eplerenona foram hospitalizados por qualquer causa, contra 491 (35,8%) do grupo placebo.

Foi calculado que, o número de doentes que seria necessário tratar (NNT), por ano de follow-up, para evitar um *end-point* primário, era 19; e o NNT para adiar uma morte, por ano de follow-up, era 51

Ocorreram hipercalémias (>5,5 mmol/l) em 11,8% dos pacientes randomizados com eplerenona vs. 7,2% no grupo placebo.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Foi registado uma redução de todos os *end-points* no grupo associado à eplerenona, significativamente superior ao grupo placebo. Adicionalmente, verificou-se que o risco de hipocalémia era inferior no grupo da eplerenona.

Os mecanismos, através dos quais os ARM's, como a eplerenona, conferem protecção miocárdica na IC não são inteiramente compreendidos.

Foi concluído que, comparativamente ao placebo, a adição de eplerenona à terapêutica recomendada para IC-FER, com sintomas moderados (NYHA II), permite reduções da mortalidade cardiovascular e por qualquer causa e das hospitalizações por qualquer causa ou por descompensação da IC.

## BEAUTIFUL: “*Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction*”<sup>(6)</sup>

---

### OBJECTIVO:

Este estudo foi publicado em 2008 e foi o primeiro a relacionar a ivabradina com a IC. A premissa deste estudo baseava-se no facto da frequência cardíaca influenciar a mortalidade, em pacientes com doença cardíaca isquémica. Assim, o seu objectivo era estudar os efeitos, na mortalidade e morbilidade, da adição da ivabradina ao tratamento padrão de pacientes com doença arterial coronária estável e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.

### MÉTODOS:

Este ensaio recrutou 10917 pacientes, de 781 centros em 33 países, randomizados para receberem ivabradina (5479) ou placebo (5438). O tratamento padrão podia incluir aspirina, ou outro agente antitrombótico (94%), estatinas (74%), IECA ou ARA ou IECA+ARA (90%),  $\beta$ -bloqueador (87%), nitratos (44%), diuréticos (excluindo ARM's) (59%) e ARM (27%). O período de follow-up médio foi de 19 meses. A frequência cardíaca basal média era de 71,6 bpm.

A dose inicial era de 5 mg, 2 vezes por dia. Ao fim de 2 semanas, nos pacientes que apresentassem uma frequência cardíaca em repouso  $\geq 60$ bpm, a dose era aumentada para 7,5 mg, 2 vezes por dia. Em pacientes com frequência cardíaca  $\leq 50$ bpm, ou com bradicardia sintomática, a dose era reduzida para 5 mg, 2 vezes por dia. Pacientes que permanecessem com frequência cardíaca  $\leq 50$ bpm, ou com bradicardia sintomática, apesar da redução da dose, eram excluídos do estudo.

**CrITÉrios de elegibilidade:****CrITÉrios Obrigatórios**

- Idade  $\geq 55$  anos (18, se diabético);
- Doença arterial coronária, documentada por :
  - EAM prévio, *ou*
  - Intervenção coronária de revascularização (percutânea ou cirúrgica), *ou*
  - Estenose de artéria coronária principal, com redução do lúmen  $\geq 50\%$ , documentada por angiografia.
- FEVE  $\leq 40\%$ ;
- Dimensão do eixo curto interno telediastólico  $> 56\text{mm}$  na ecocardiografia;
- Ritmo sinusal, com Frequência Cardíaca em repouso  $\geq 60\text{bpm}$ ;
- Angina ou sintomas de IC estáveis há, pelo menos, 3 meses;
- Tratamento padrão estabilizado há, pelo menos, 1 mês;
- Tratamento prévio otimizado há, pelo menos,  $\geq 4$  semanas;

**CrITÉrios exclusivos/não permitidos:**

- EAM, ou intervenção coronária de revascularização (percutânea ou cirúrgica) nos últimos 6 meses;
- Acidente Vascular Cerebral (AVC), ou Acidente Isquémico Transitório (AIT), nos últimos 3 meses;
- Presença de Pacemaker ou Cardiodesfibrilhador implantável
- Doença valvular com possível necessidade de intervenção cirúrgica nos 3 anos seguintes;
- Síndrome *Sick-Sinus*;
- Bloqueio sino-auricular;
- Síndrome QT-longo congénito;
- Bloqueio auriculo-ventricular completo;
- Hipertensão arterial mal controlada;
- IC NYHA IV;
- Inibidores potentes do citocromo P450 3A4.

**End-points:**

Os *end-points* foram estudados para a população geral, bem como para um subgrupo específico que apresentava frequências cardíacas basais  $\geq 70\text{bpm}$ .

- Primário:
  - Morte cardiovascular ou hospitalização por EAM, ou por descompensação da IC;
- Secundários:
  - Morte por qualquer causa;

- Morte por causas cardíacas (morte por EAM, descompensação da IC, ou peri-intervenção cardíaca);
- Morte cardiovascular (causas cardíacas, peri-intervenção valvular, arritmia ventricular, AVC, morte súbita de causa desconhecida) ou hospitalização por descompensação da IC;
- Hospitalização por EAM fatal ou não-fatal ou por angina instável;
- Realização de intervenção de revascularização coronária.
- Morte cardiovascular;
- Hospitalização por descompensação da IC;
- Hospitalização por EAM.

## RESULTADOS:

Dentro da população geral, não se registaram diferenças, entre os dois grupos, no *end-point* primário. Este foi registado em 844 (15,4%) pacientes do grupo sob ivabradina e em 832 (15,3%) do grupo placebo. Não se verificaram diferenças de nenhum *end-point*, na população geral.

Dentro do subgrupo cuja população apresentava frequências cardíacas  $\geq 70$  bpm, demonstrou-se o *end-point* primário em 463 (17%) pacientes sob ivabradina e em 498 (19%) do grupo placebo. Nesta população verificou-se, que no grupo da ivabradina, 76 (2,8%) pacientes necessitaram de intervenção de revascularização coronária, contra 108 (4,0%) no grupo placebo. Ainda, neste subgrupo, 143 (5,3%) pacientes do grupo da ivabradina sofreram hospitalização por EAM, fatal ou não-fatal, ou por angina instável, enquanto o grupo placebo registou 182 (6,8%) pacientes. Não se demonstraram outras diferenças nos restantes *end-points*, nesta população.

1119 pacientes morreram durante o ensaio: 572 (10%) no grupo da ivabradina e 547 (10%) no grupo placebo.

Aos 6 meses após a randomização, a diferença média das frequências cardíacas entre os pacientes dos 2 grupos (placebo menos ivabradina) era de 7,2bpm; aos 12 meses, 6,4bpm; aos 18 meses, 6,0 bpm; e aos 24 meses, 5,6 bpm. No subgrupo com frequências cardíacas basais  $\geq 70$  bpm, as diferenças eram as seguintes: aos 6 meses, 9,0bpm; aos 12 meses, 7,9bpm; aos 18 meses, 7,5bpm; e aos 24 meses, 6,9bpm.

O grupo da ivabradina apresentou 1880 eventos adversos, em 1233 (23%) pacientes, contra 1975 eventos, em 1239 (23%) pacientes, no grupo placebo.



O tratamento foi interrompido em 1528 (28%) pacientes do grupo da ivabradina e em 856 (16%) dos pacientes do grupo placebo.

Verificou-se desenvolvimento de bradicardia em 705 (13%) pacientes sob ivabradina e em 79 (2%) do grupo placebo.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES:

O tratamento com ivabradina foi associado a uma redução global de 6bpm, aos 12 meses e de 5bpm aos 24.

Não se verificaram diferenças em nenhum *end-point*, na população geral.

Não foram demonstradas diferenças nas frequências dos eventos adversos entre os dois grupos (23% em ambos).

No subgrupo cuja população apresentava frequências cardíacas  $\geq 70$ bpm, não se demonstrou uma redução significativa do *end-point* primário nos pacientes sob ivabradina. No entanto, nesta população verificou-se uma diminuição do número de pacientes que necessitou de intervenções de revascularização coronária e uma redução da taxa de hospitalização por EAM, fatal ou não-fatal, ou por angina instável.

O grupo da ivabradina revelou uma maior taxa de desistência (28%), em relação ao placebo (16%), que foi associada a uma maior frequência de bradicardia no grupo da ivabradina (13% vs. 2%). Dado que, na maioria dos casos, se tratava de bradicardia assintomática, considerou-se que a ivabradina foi bem tolerada.

Sugeriu-se que a ausência de resultados podia ser devida a uma média de frequências cardíacas basais baixa da população geral e que os resultados poderiam ser melhores em pacientes com frequências cardíacas mais altas, como verificado pelo subgrupo cujos pacientes apresentavam frequências cardíacas basais  $\geq 70$ bpm.

O estudo concluiu que a ivabradina podia ser administrada, de forma segura, a pacientes com doença cardíaca isquémica e disfunção sistólica ventricular esquerda, apesar da presença de  $\beta$ -bloqueador.

---

**SHIFT: “*Ivabradine and outcomes in chronic heart failure*”<sup>(7)</sup>**

---

**OBJECTIVO:**

Apresentado em 2010, o objectivo deste estudo era investigar os efeitos da redução da frequência cardíaca, obtido através da adição da ivabradina ao tratamento padrão de pacientes com IC, NYHA II-IV.

**MÉTODOS:**

Foram randomizados 6558 pacientes, de 677 centros em 37 países, para receberem ivabradina (3268) ou placebo (3290). O período de follow-up médio foi de 22,9 meses. O tratamento padrão era semelhante em ambos os grupos, com 89% dos pacientes sob  $\beta$ -bloqueadores (no entanto, apenas 26% se encontravam com a dose-alvo), 79% apresentavam IECA's, 14% recebiam ARA's, 84% apresentava diuréticos (não poupadores de potássio), 61% encontravam-se tratados com ARM's e 22% com glicosídeos cardíacos. A frequência cardíaca média no início do ensaio era 79,9 bpm.

Dose inicial era de 5 mg, 2 vezes por dia, tendo sido titulada ao fim de 14 dias para 7,5 mg, 2 vezes por dia. Se a frequência cardíaca basal fosse  $\leq 60$ bpm, a dose era mantida nos 5mg, 2 vezes por dia. Se a fosse  $\leq 50$ bpm, a dose era reduzida para 2,5 mg, 2 vezes por dia.

**Critérios de elegibilidade:****Critérios Obrigatórios**

- Idade  $\geq 18$  anos;
- Ritmo sinusal, com Frequência Cardíaca em repouso  $\geq 70$  bpm;
- Insuficiência Cardíaca sintomática, NYHA II-IV, duração  $\geq 4$  semanas,
- Uma hospitalização prévia por agravamento da Insuficiência Cardíaca, nos 12 meses anteriores ;
- FEVE  $\leq 35\%$
- Tratamento prévio otimizado há, pelo menos,  $\geq 4$  semanas;

**Critérios exclusivos/não permitidos:**

- EAM nos últimos 2 meses;
- *Pacing* ventricular ou auriculoventricular em actividade por  $\geq 40\%$  do dia;
- FA ou flutter auricular;
- Hipotensão sintomática;
- Doença cardíaca congénita;
- Doença valvular primária severa;
- Bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos;
- Antiarrítmicos classe I;
- inibidores potentes do citocromo P450 3A4.

**End-points:**

- Primário:
  - Morte cardiovascular ou hospitalização por descompensação da IC;
- Secundários:
  - Morte cardiovascular ou hospitalização por descompensação da IC, em pacientes a receber, pelo menos, 50% da dose-alvo de  $\beta$ -bloqueador,
  - Morte por qualquer causa;
  - Morte por causas cardiovasculares
  - Morte por IC;
  - Hospitalização por causas cardiovasculares;
  - Hospitalização por descompensação da IC;
  - Hospitalização por qualquer causa.

**RESULTADOS:**

O *end-point* primário foi verificado em 937 (29%) pacientes do grupo placebo e em apenas em 793 (24%) pacientes do grupo da ivabradina. Com base nesta redução foi calculado que o NNT seria de 26 pacientes, ao longo de um período de 1 ano. A redução foi atribuída principalmente ao decréscimo das hospitalizações por

descompensação da IC, que ocorreu em 672 (21%) pacientes no grupo placebo e em 514 (16%) do grupo da ivabradina, uma vez que as mortes por causas cardiovasculares não foram significativamente reduzidas (15% vs. 14%).

Registou-se uma redução na mortalidade por IC, tendo ocorrido em 151 (5%) pacientes do grupo placebo e em 113 (3%) do grupo da ivabradina. A mortalidade por qualquer causa também não foi significativamente diminuída (17% vs. 16%).

As causas de morte não diferiram significativamente, entre os dois grupos.

As hospitalizações por qualquer causa foram reduzidas significativamente no grupo da ivabradina, tendo-se registado 1356 (42%) pacientes no grupo placebo e apenas 1231 (38%) no grupo da ivabradina,

As hospitalizações por causas cardiovasculares foram igualmente reduzidas, ocorrendo em 1122 (34%) dos pacientes do grupo placebo e em 977 (30%) do grupo da ivabradina.

A frequência cardíaca média, dos dois grupos, no início do ensaio era, aproximadamente, 80 bpm. Ao fim de 28 dias, nos pacientes sob ivabradina, tinha diminuído para 64 bpm, enquanto o grupo placebo tinha reduzido para 75. No final do ensaio, o grupo da ivabradina apresentava uma frequência cardíaca média de 67 bpm, enquanto o grupo placebo apresentava 75 bpm.

Em termos de subgrupos, apenas se verificou um efeito terapêutico significativo nos pacientes com frequência cardíaca basal  $\geq 77$ bpm.

Registaram-se melhorias ao nível da classe NYHA em 887 (28%) dos pacientes da ivabradina, contra 776 (24%) do grupo placebo.

Ocorreram eventos adversos em mais pacientes no grupo placebo, 1553 (48%), que no grupo da ivabradina, 1450 (45%).

Bradicardia assintomática foi mais frequente no grupo da ivabradina, ocorrendo em 184 (6%) pacientes contra 48 (1%), assim como a bradicardia sintomática, com 150 (5%) contra 32 (1%). Fosfenos foram registados em 89 (3%) pacientes sob ivabradina e em apenas 7 (<1%) do grupo placebo. Outros sintomas visuais foram observados em 17 (1%) pacientes do grupo da ivabradina e em 7 (<1%) pacientes do grupo placebo.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES:

Os resultados demonstraram que a ivabradina diminui significativamente, os eventos adversos associados à IC, quando adicionada ao tratamento padrão, reduzindo as mortes por IC e as hospitalizações por descompensação da IC. Adicionalmente, as hospitalizações por qualquer causa e por causas cardiovasculares também sofreram reduções. Morte cardiovascular e por qualquer causa não foram significativamente reduzidas pela ivabradina. Morte súbita cardíaca não foi afectada em relação ao grupo placebo. Este achado pode estar associado à presença concomitante dos  $\beta$ -bloqueadores (89% dos pacientes) que, ao contrário da ivabradina, têm efeitos electrofisiológicos intrínsecos e provaram serem capazes de reduzir os eventos de morte súbita cardíaca (48, 69).

A ivabradina foi associada a uma redução média de 15 bpm, ao longo do ensaio. Os pacientes com frequências acima da média mostraram-se mais sujeitos a eventos adversos e foram os que mais beneficiaram com a sua redução. Paralelamente, os efeitos benéficos da ivabradina não foram tão expressivos no subgrupo com a frequências cardíacas basais mais baixas (< 77bpm). Este achado sugere que a magnitude do benefício está directamente relacionado com a frequência cardíaca pré-tratamento.

Efeitos secundários atribuíveis à ivabradina foram raros (fosfenos, em 3% e outros sintomas visuais, em 1%).

Não houve tendência para reduzir a dose do  $\beta$ -bloqueador para aumentar a dose da ivabradina, indicando uma boa tolerância.

Deste modo, este estudo concluiu que a frequência cardíaca tem influência na patofisiologia da IC e que o seu controle pode determinar a progressão da doença.

## FIGURAS E TABELAS

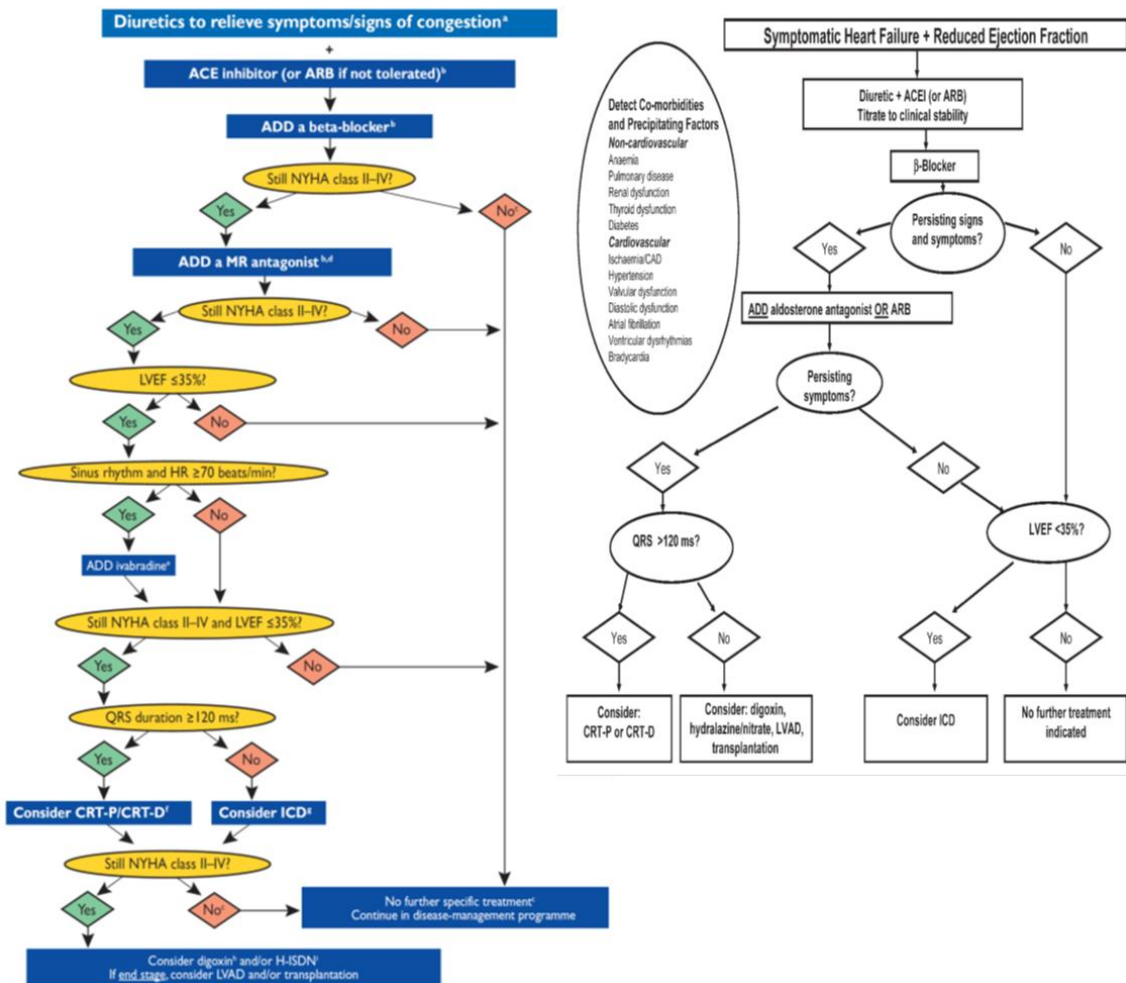


Figura 1: Algoritmo do tratamento da IC crónica sintomática (NYHA II-IV) de acordo com as *guidelines* de 2012<sup>(2)</sup> (à esquerda) e de 2008<sup>(19)</sup> (à direita)

**Tabela 1: Comparação das taxas de mortalidade e morbilidade entre os estudos add-on de ARM's e ARA's, onde um, ou outro fármaco, foi adicionado ao tratamento base.**

		ARM's		ARA's	
Placebo vs. Fármaco		RALES <sup>(3)</sup>	EMPHASIS-HF <sup>(5)</sup>	Val-HeFT <sup>(53)</sup>	CHARM-Added <sup>(56)</sup>
Taxas de Mortalidade	Morte por qualquer causa (%)	46 vs <b>35</b>	16 vs <b>13</b>	19 vs <b>20</b>	32 vs <b>30</b>
	Morte por causas cardio-vasculares (%)	-	14 vs <b>11</b>	-	27 vs <b>24</b>
	Morte por causas cardíacas (%)	37 vs <b>27</b>	-	-	-
Taxas de Morbilidade	Hospitalização por qualquer causa (%)	-	36 vs <b>30</b>	-	-
	Hospitalização por causas cardio-vasculares (%)	-	29 vs <b>22</b>	-	-
	Hospitalização por causas cardíacas (%)	90 vs <b>63</b>	-	-	-
	Hospitalização por descompensação da Insuficiência Cardíaca (%)	36 vs <b>26</b>	18 vs <b>12</b>	18 vs <b>14</b>	28 vs <b>24</b>
Melhoria Sintomática (Classes NYHA)		33 vs <b>41</b>	-		

**Tabela 2: Comparação das taxas de mortalidade e morbilidade entre estudos pós-EAM**

		ARM's	ARA's
Placebo vs. Fármaco		<b>EPHESUS<sup>(4)</sup></b>	<b>VALIANT<sup>(58)</sup></b> (valores referentes à combinação IECA+ARA)
Taxas de Mortalidade	Morte por qualquer causa (%)	17 vs. <b>14</b>	<b>19</b>
	Morte por causas cardio-vasculares (%)	15 vs. <b>12</b>	<b>17</b>
	Morte por causas cardíacas (%)	-	-
Taxas de Morbilidade	Hospitalização por qualquer causa (%)	46 vs. <b>45</b>	-
	Hospitalização por causas cardio-vasculares (%)	20 vs. <b>18</b>	-
	Hospitalização por causas cardíacas (%)	-	-
Melhoria Sintomática (Classes NYHA)		-	-